Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. A. Kühn

PHARMAKOLOGIE DER ÜBERGEORDNETEN BLUTDRUCKZENTREN BEI NIERENINSUFFIZIENZ
- PARADOXE REAKTIONEN AUF ANTIHYPERTENSIVA -

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Rolf-Joachim Baum
aus Nürnberg

Würzburg, den 7. Juli 1980

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. A. Kühn

PHARMAKOLOGIE DER ÜBERGEORDNETEN BLUTDRUCKZENTREN BEI NIERENINSUFFIZIENZ

- PARADOXE REAKTIONEN AUF ANTIHYPERTENSIVA -

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Rolf-Joachim Baum

aus Nürnberg

Würzburg, den 7. Juli 1980

Referent:	Privatdozent Dr. med. Hans Hennemann
Korreferent:	Professor Dr. med. H.A. Kühn
Dekan:	Professor Dr. med. Karl-Heinrich Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 25.7.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Gliederung

1. Einleitung

2. Methodik
   2.1. Versuchsvorbereitung
      2.1.1. Versuchstiere
      2.1.2. Vorversuch
      2.1.3. Operationstechnik der 5/6-Nephrektomie
   2.2. Beschreibung der benützten Apparaturen
      2.2.1. Tierkäfig für Messungen
      2.2.2. Versuchsspritze
      2.2.3. Registrierung
   2.3. Meßgrößen und Meßtechnik
      2.3.1. Blutdruckamplitude
      2.3.2. Pulsfrequenz
      2.3.3. Harnstoff-Stickstoff-Konzentration
      2.3.4. Monoamino-Oxidase-Konzentration
      2.3.5. Diamino-Oxidase-Konzentration
   2.4. Versuchssubstanzen
   2.5. Versuchsdurchführung
   2.6. Statistische Methodik

3. Ergebnisse

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Tabellen und Abbildungen

7. Danksagungen

8. Literaturverzeichnis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0094

1. EINLEITUNG

Zahlreiche verschiedene Theorien und Modellvorstellungen sind bereits im Zusammenhang mit dem Mechanismus und der Pharmakologie der zentralen Blutdruckregulation erhoben worden (13, 19, 35, 39, 53, 95, 117). Jede dieser Untersuchungen erforscht ein kleines Teilstück dieses komplizierten Komplexes, reicht jedoch nicht aus, alle beobachteten Reaktionen schlüssig zu erklären und in ein einheitliches Denkmodell einzubauen.

Veränderungen der Kreislaufsituation bei Auftreten einer Niereninsuffizienz sind seit längerer Zeit bekannt und von vielen Autoren beschrieben worden, wobei auch hier die letzte Ursache bislang ungeklärt geblieben ist. Hennemann (40) konnte mit seinen Untersuchungen zeigen, daß durchaus nicht alle beobachtbaren Veränderungen einer Schädigung des peripheren Nervensystems zuzuschreiben sind.

Vermutungen gehen in die Richtung, daß diese nicht peripher bedingten Veränderungen durch eine Schädigung des zentralen Sympathicussystems ausgelöst werden. So ging denn auch das Versuchsmodell der vorliegenden Arbeit davon aus, daß die Applikation sympathicusaktiver Substanzen in den lateralen Hirnventrikel - bzw. den Liquor cerebrospinalis - einen adäquaten Reiz für die geforderten zentralen Rezeptoren darstellen müßte. Der Erfolg einer positiven oder auch negativen Rezeptorstimulation aber wäre dann an einer entsprechenden Änderung des von der Sympathicusaktivität bestimmten Blutdruckverhaltens abzulesen.

Unser Versuchsmodell bestand aus weiblichen Wistarratten, denen wir im single-shot-Verfahren sympathicusaktive Substanzen in den lateralen Hirnventrikel injizierten und die sich im Anschluß ergebenden Blutdruckveränderungen registrierten.

2. METHODIK

2.1. Versuchsvorbereitung

2.1.1. Versuchstiere

Für den Versuch kamen nur weibliche Wistarratten von 180 bis 200 Gramm K.G. (Firma Iwanovas, Kisslegg im Allgäu) zur Verwendung.

2.1.2. Vorversuch

In einem Vorversuch wurde die geplante Methodik abgesichert. Einem Kollektiv nierengesunder Versuchstiere (VT) wurde i.v. aqua destillata appliziert und anschließend über vier Stunden Blutdruckamplitude und Pulsfrequenz registriert. Die Auswertung ergab keine signifikanten Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten.

Es kann somit festgestellt werden, daß alleine durch das Einbringen der Versuchstiere in den Meßkäfig keine für die Versuchsauswertung wesentliche Blutdruckveränderung provoziert wurde, und daß weiterhin die später registrierten Blutdruckschwankungen tatsächlich den applizierten Substanzen zuzuschreiben waren.

2.1.3. Operationstechnik der 5/6-Nephrektomie

In einer ersten Sitzung wurde am Rücken des VT in Äthernarkose (Di-Vinyl-Äther) ein ca. drei Zentimeter langer medianer Hautschnitt gelegt. Anschließend wurde beidseits der Wirbelsäule über den Nieren die Rückenmuskulatur durchtrennt. Die Nieren wurden aufgesucht und aus ihrer Fettkapsel herausgelöst; die Nebennieren wurden abpräpariert. Nunmehr wurde der Gefäßstiel der linken Niere unterhalb des Hilus abgebunden und die Niere vollständig entfernt. An der rechten Niere wurde eine 2/3-Resektion durch Entfernung beider Nierenpole durchgeführt. Die Nebennieren blieben dem VT erhalten, um artefizielle Blutdruckveränderungen zu vermeiden. Die Muskelschichten wurden mit Histoacryl-blau-Gewebekultur (Braun Melsungen AG) verschlossen, die oberflächliche Hautwunde mit Klammern geschlossen.

Vierzehn Tage nach dem ersten Eingriff wurde in einer zweiten Sitzung das rechte Nierenlager des VT erneut eröffnet und die polresezierte Niere mit dem Hochfrequenz-Thermocauter (Erbotom K 25, Fa. Erbe) elektrochirurgisch nachverödet. Auch dieser Eingriff erfolgte in Äther-Narkose.

Nach weiteren 10 - 20 Tagen lagen verwendungsfähige stationäre Urämien vor, die sich durch eine gleichmäßig hohe Harnstoff-Stickstoff-Konzentration zwischen 50 und 80 mg/100 ml auszeichneten.

2.2. Beschreibung der benützten Apparaturen

2.2.1. Tierkäfig für Messungen

Jedes VT wurde zur Durchführung der Messungen in einen waagerecht stehenden hohlzylindrischen Käfig von 5 Zentimeter Durchmesser und einer mittels Schieber variablen Länge von 20 - 7 Zentimeter eingebracht. Der Schwanz des VT blieb durch eine entsprechende Öffnung in der hinteren Abschlußplatte außerhalb der Apparatur und war so für die Messung von Blutdruckamplitude und Pulsfrequenz zugänglich. Der zylindrische Käfig war mit einer Doppelwandung versehen, durch deren Hohlraum Wasser - mittels Thermostat auf konstant 37° C temperiert - gepumpt wurde. Dadurch sollte eine bei Auskühlung des VT-Körpers auftretende reflektorische Drosselung der Schwanzarterien-Durchblutung verhindert werden, die eine kontinuierliche Messung unmöglich gemacht hätte.

2.2.2. Versuchsspritze

Zur Applikation der Testsubstanzen wurde eine mit Mikrometerschrauben-Dosierungseinrichtung versehene Glaskolbenspritze von 1,3 ml Gesamtvolumen verwendet. Die Dosierungsvorrichtung war so geeicht, daß ein Skalenteil der Mikrometerschraube (≙Senkung des Spritzenkolbens um 1/100 mm) einer Volumenverdrängung von 0,2 ul entsprach.

Zur Durchführung der Ventrikelinjektion wurde an der Kanüle (0,45 x 23 mm) zusätzlich eine mechanische Sperre angebracht, die die maximale Eindringtiefe der Injektionsnadel auf 7 mm beschränkte.

2.2.3. Registrierung

Die Registrierung der Meßwerte erfolgte mittels eines Mehrkanalschreibers (Firma Hellige) in Abhängigkeit von der Zeit.

2.3. Meßgrößen und Meßtechnik

2.3.1. Blutdruckamplitude

Gemessen wurde mit einer - den Größenverhältnissen des VT angepaßten - Druckmanschette nach Riva-Rocci an der Schwanzarterie des VT. Die akustische Kontrolle durch das Stethoskop wurde ersetzt durch eine optische Methode, bei der mittels einer Lichtschranke die hinter der Druckmanschette auftretenden Lichtdurchlässigkeitsschwankungen registriert wurden, die ihrerseits den in diesem Bereich variierenden Durchblutungsverhältnissen entsprachen.

Als s y s t o l i s c h e r B l u t d r u c k wurde der Druckwert definiert, bei dem erstmals ein Abfall der Lichtdurchlässigkeit festgestellt wurde, d.h. bei dem der Manschettendruck erstmals unter den maximalen systolischen Blutdruck absank.

Als d i a s t o l i s c h e r B l u t d r u c k wurde der Druckwert definiert, bei dem sämtliche Lichtdurchlässigkeitsschwankungen vollständig und voneinander getrennt registriert wurden, d.h. bei dem durch den Manschettendruck keine Beeinflussung der Schwanzdurchblutung mehr erfolgte.

Jedoch besaßen die registrierten diastolischen Druckwerte durch die in Abhängigkeit von der verwendeten Registrierungsmethode nicht eindeutige Meßgenauigkeit, nur eine eingeschränkte Aussagekraft, so daß sie für die Endauswertung außer Acht blieben.

2.3.2. Pulsfrequenz

Die Bestimmung der Pulsfrequenz konnte mit aus der Messung der Blutdruckamplitude nach 2.3.1. erfolgen, denn:

a) jede Verringerung der Lichtdurchlässigkeit ist einer systolischen Herzaktion gleichzusetzen und entspricht somit einer Pulswelle;

b) die Registrierung der Lichtdurchlässigkeitsänderungen erfolgte in Abhängigkeit von der Zeit.

Daraus ergibt sich, daß die in einer Minute registrierten systolischen Verminderungen der Lichtdurchlässigkeit der Anzahl der Pulswellen pro Minute entsprechen. Die registrierten Pulsfrequenzänderungen blieben für die Endauswertung ebenfalls außer Betracht.

2.3.3. Harnstoff-Stickstoff-Konzentration

Die Bestimmung der Harnstoff-Stickstoff-Konzentration im venösen Blut erfolgte nach der Methode von Marsh et al. (73) im Auto-Analyser.

2.3.4. Monoamino-Oxidase-Konzentration

Die Bestimmung der Monoamino-Oxidase-Konzentration im Plasma erfolgte nach der 1963 von Wurtman und Axelrod (116) beschriebenen Methode, wobei als Substrat ^{14}C-Tryptamin-Bisuccinat angeboten wurde.

2.3.5. Diamino-Oxidase-Konzentration

Die Bestimmung der Diamino-Oxidase-Konzentration im Plasma erfolgte nach der Methode von Oknyama und Kobayaski (81) in der Modifikation nach Tryding (106), wobei ^{14}C-Putriscin als Substrat angeboten wurde.

2.4. Versuchssubstanzen

Für die Untersuchung fanden folgende Substanzen Verwendung:

a) Orciprenalin (Alupent^{R} C.H. Boehringer Sohn)
Konz.: 1,0 ug/kg K.G.

b) Propranolol (Dociton^{R} ICI-Pharma)
Konz.: 1,0 ug/kg K.G.

c) Noradrenalin (Arterenol^{R} Hoechst)
Konz.: 1,0 ug/kg K.G.

d) 6-Hydroxy-Dopamin-Hydrobromid (Firma Regis)
Konz.: 5,0 ug/kg K.G.

e) Chloropyramin (Synpen^{R} Geigy)
Konz.: 1,0 ug/kg K.G.

f) Histamin (Firma Regis)
Konz.: 0,1 ug/kg K.G., 1,0 ug/kg K.G., 10,0 ug/kg K.G.

g) Reserpin (Serpasil^{R} Ciba Geigy)
Konz.: 1,0 ug/kg K.G.

h) Angiotensin (Hypertensin^{R} Ciba)
Konz.: 0,05 ug/kg K.G., 0,1 ug/kg K.G., 0,2 ug/kg K.G., 0,5 ug/kg K.G., 1,0 ug/kg K.G.

i) Saralasin (Sarenin^{R} Röhm-Pharma)
Konz.: 1,0 ug/kg K.G.

j) Dopamin (Dopamin^{R} Giulini)
Konz.: 0,2 ug/kg K.G., 0,5 ug/kg K.G.

k) Haloperidol (Haldol^{R} Janssen)
Konz.: 0,2 ug/kg K.G., 0,5 ug/kg K.G.

l) 6-Hydroxy-Dopamin + Propranolol (Hersteller s. o.)
Konz.: 6-Hydroxy-Dopamin 5 ug/kg K.G.
Propranolol 1 ug/kg K.G.

In Einzelversuchen wurden weiter getestet:

m) Phentolamin (Regitin^{R} Ciba)
Konz.: 1,0 ug/kg K.G.

n) Clonidin (Catapresan^{R} Boehringer Ingelheim)
Konz.: 0,15 ug/kg K.G.

o) BS 100 - 141 (Sandoz)
Konz.: 0,1 ug/kg K.G.

p) Chloropyramin + Reserpin (Hersteller s. o.)
Konz.: jeweils 1,0 ug/kg K.G.

Jedes der Reagenzien wurde an einem niereninsuffizienten und einem nierengesunden Kollektiv getestet, wobei die Testsubstanzen vor der Injektion mit jeweils einem Tropfen Methylenblau versetzt wurden, um später die Lage des Injektionskanals in seiner Beziehung zum Hirnventrikel beurteilen zu können.

2.5. Versuchsdurchführung

Nach Einbringen in den Meßkäfig wurde dem VT ca. 20 Minuten Zeit gegeben, um sich an seine neue Umgebung zu adaptieren. Die nach dieser Adaptationsperiode ermittelten Blutdruck- und Pulsfrequenzwerte dienten als Ausgangswerte für den ganzen Versuch.

Es fanden zwei verschiedene Injektionsarten Anwendung:

a) i.v. Injektion:
Sie erfolgte in die in Äthernarkose freipräparierte V. femoralis. Die injizierte Menge betrug dabei stets das Zehnfache der zentral applizierten Dosis.

b) Ventrikelinjektion:
Hierbei wurde das Reagenz in leichtem Ätherrausch in den lateralen Hirnventrikel des VT injiziert (s. Abb. 1). Der Injektionsort lag dabei im linken vorderen Viertel des rechten hinteren Quadranten des VT-Schädels (bestimmt durch die Medianlinie und die Halbierungslinie der Entfernung Auge - Ohr). Die Kanüle wurde senkrecht 7 mm tief eingeführt; nach der Applikation verblieb sie noch 15 sec. im Ventrikelraum, um die Übernahme der Substanz durch den Liquor cerebrospinalis sicherzustellen.

Um die Ausbildung eines Hirndrucksyndroms mit Sicherheit zu vermeiden, wurde die Injektionsmenge mit 1,0 ul/kg möglichst konstant gering gehalten. Die methodische Kontrolle hierfür war die Applikation der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung, unter der die Versuchstiere absolut blutdruckstabil blieben.

Abb. 1 Versuchstier mit intraventrikulär liegender Injektionskanüle

Die Messung der Blutdruckamplitude erfolgte - gerechnet vom Zeitpunkt der Injektion - nach jeweils 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90 und 120 Minuten. Um nicht nur Sofortwirkungen, sondern auch spätere Veränderungen nach Verteilung und Diffusion festhalten zu können, erfolgten bei Substanzen mit bekannt längerer Wirkdauer zusätzliche Registrierungen nach 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 und 360 Minuten, so daß die ersten sechs Stunden durch kontinuierliche Messungen abgedeckt waren.

Nach Abschluß der Messungen wurden den niereninsuffizienten VT ca. 3 ml venöses Blut entnommen und daraus die Harnstoff-Stickstoff-Konzentration bestimmt. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden alle Tiere, bei denen eine Harnstoff-Stickstoff-Konzentration von 50 mg/100 ml nicht erreicht wurde.

Anschließend wurden die Tiere durch Ätherüberdosierung abgetötet, die Schädeldecke eröffnet und das Gehirn entnommen. Durch das Gehirn wurden in der Frontalebene Serienschnitte um den Injektionsort gelegt und dessen Lagebeziehung zum lateralen Hirnventrikel beurteilt (Abb. 2 und 3). Alle Tiere, bei denen der mit Methylenblau angefärbte Injektionskanal vor dem Ventrikel endete oder darüber hinausreichte, wurden ausgeschlossen.

Abb. 2 Querschnitt durch das Rattengehirn mit Darstellung der Ventrikelräume

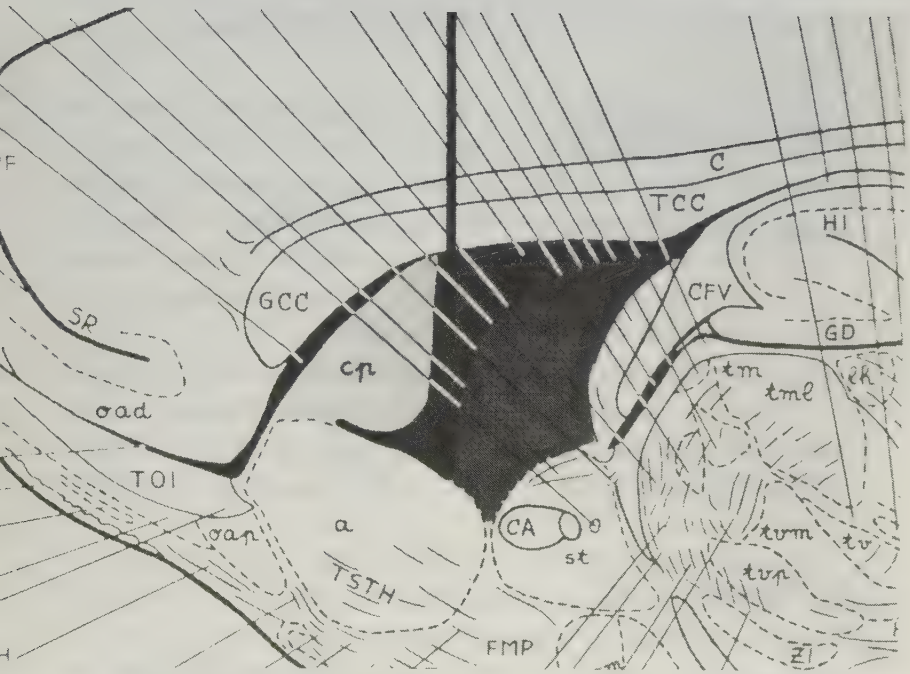


Abb. 3 Querschnitt durch das Rattengehirn mit Darstellung der Ventrikelräume (schematisiert)

2.6. Statistische Methodik

Berechnet wurden Mittelwert, Streuung, Fehler des Mittelwertes, Fehler der Differenz zweier voneinander unabhängiger Mittelwerte.
Die Berechnung wurde nach folgenden Gleichungen durchgeführt:

arithmetischer Mittelwert (x)

$$x = \frac{\sum x}{n}$$

Streuung (s)

$$s = \frac{\sum x^2 - \bar{x}\sum x}{n - 1}$$

Fehler des Mittelwertes (e)

$$e = \sqrt{\frac{s^2}{n}}$$

Fehler der Differenz zweier voneinander unabhängiger Mittelwerte (s_D)

$$s_D = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}$$

Signifikanzprüfung (t-Test)

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_D}$$

Regressionsgerade ($y = R_x + A$)

$$R = \frac{n\sum x_1 x_2 - \sum x_1 \sum x_2}{n\sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$A = \frac{\sum x_2 - R\sum x_1}{n}$$

3. ERGEBNISSE

Die mit der verwendeten Methode gemessenen Blutdruckwerte lagen - wie Vergleichsmessungen zeigten - ca. 15 % unter den bei intravasaler Registrierung in der A. femoralis feststellbaren Druckwerten.

Wir hatten, besonders bei Substanzen mit bekannt längerer Wirkdauer, die Meßzeit zunächst auf sechs Stunden angesetzt, jedoch zeigten sich, wie Tab. 1 - 2 und Abb. 4 - 5 am Beispiel des Reserpin und Noradrenalin verdeutlichen, im Normalfall nach Ablauf von zwei Stunden keine neuerlich wesentlichen Änderungen. Dementsprechend wurden für die Auswertung dann auch nur die Meßergebnisse der ersten zwei Stunden berücksichtigt.

Weiterhin erwies sich, daß die Hauptveränderungen im Blutdruckverhalten der VT innerhalb der ersten dreißig Minuten lagen. Dies veranlaßte uns - zur besseren Übersichtlichkeit - dazu, in den folgenden Abbildungen eine in Bezug auf die Zeit logarithmische Darstellung zu wählen.

Für N o r a d r e n a l i n fand sich bei den Kontrollen ein initialer Abfall des Blutdrucks, der nach zwei Stunden wieder seinen Ausgangswert erreicht hatte, während bei den Urämien nach ebenfalls anfänglichem Abfall eine überschießende Reaktion mit Blutdruckanstieg festzustellen war (Tab. 3, Abb. 6). Die Verläufe waren hoch signifikant voneinander verschieden ($p < 0{,}1\ \%$).

Ein ähnliches Verhalten zeigte sich bei P r o p r a n o l o l (Tab. 4, Abb. 7), wobei sich bei den Kontrollen eine dauernde leichte Blutdrucksenkung, bei den Urämien nach initialem Abfall eine Steigerung ergab. Auch diese Verläufe waren hoch signifikant unterschiedlich ($p < 0{,}1\ \%$).

Für O r c i p r e n a l i n (Tab. 5, Abb. 8) ergab sich bei den Kontrollen ein Nullinien-naher Verlauf, während die Urämien wiederum in zwei Phasen zunächst einen Abfall und dann einen Anstieg zeigten. Die statistische Prüfung ergab, daß auch hier Signifikanz gegeben war ($p < 5\ \%$).

Unter Reserpin (Tab. 6, Abb. 9) fand sich bei den Kontrollen ein leichter Abfall und bei den Urämien erst eine Verminderung und dann - verglichen mit Propranolol - ein stärkerer Blutdruckanstieg. Signifikanz war in hohem Grade gegeben ($p<0,1\ \%$).

Unter 6-Hydroxydopamin (Tab. 7, Abb. 10) reagierten beide Kollektive mit einem Blutdruckabfall, der jedoch bei den Urämien weniger stark ausgeprägt war. Ein sehr ähnlicher Verlauf ergab sich auch bei Saralasin (Tab. 8, Abb. 11). In beiden Fällen fanden sich hoch signifikante Unterschiede (6-OH-Dopamin: $p<0,1\ \%$; Saralasin: $P<0,1\ \%$).

Dopamin (Tab. 9, Abb. 12) bewirkte sowohl bei den Kontrollen, wie auch bei den niereninsuffizienten Versuchstieren einen starken Anstieg, der bei den Urämien schwächer ausgeprägt war. Signifikanz war gegeben ($p<1\ \%$).

Bei Chloropyramin (Tab. 10, Abb. 13) fanden wir einen gleichartigen Verlauf. Der Unterschied zwischen den beiden Kollektiven war jedoch viel stärker ausgeprägt, so daß eine sehr hohe Signifikanz gegeben war ($p<0,1\ \%$).

Auch unter Histamin (Tab. 11, Abb. 14) zeigte sich in beiden Kollektiven, wie auch bei Angiotensin (Tab. 12, Abb. 15) und Haloperidol (Tab. 13, Abb. 16) ein stärkerer Blutdruckanstieg. In allen Fällen lag dabei der Anstieg der niereninsuffizienten Gruppe unter dem der Kontrolltiere. Die Verläufe waren alle hoch signifikant unterschiedlich (Histamin: $p<0,1\ \%$; Angiotensin: $p<0,1\ \%$; Haloperidol: $p<0,1\ \%$).

Für Angiotensin und seine Antagonisten Haloperidol, Histamin und Dopamin erstellten wir zusätzlich Dosis-Wirkungs-Kurven (Tab. 14 - 17). Dabei fand sich im jeweiligen Kontrollkollektiv nur bei Dopamin (Tab. 17) eine von der applizierten Dosis abhängige Blutdrucksteigerung. Bei den niereninsuffizienten Kollektiven hingegen zeigte sich durchweg bei höherer Dosierung der Versuchssubstanz auch ein stärkerer Blutdruckanstieg.

Weitere Substanzen testeten wir in Einzelversuchen. Wegen der geringen Größe der Kollektive wurde auf eine Signifikanzberechnung verzichtet, jedoch waren die unterschiedlichen Druckantworten bei Kontrollen und Urämien so ausgeprägt, daß bei Einsatz größerer Versuchskollektive sicherlich auch hier ein hoher Grad an Signifikanz gegeben gewesen wäre.

Für Clonidin (Tab. 18, Abb. 17) registrierten wir einen starken Druckanstieg, der bei den Kontrolltieren wesentlich stärker ausfiel. Gleiche Ergebnisse zeigte die als Antihypertensivum in der klinischen Erprobung befindliche Substanz BS 100 - 141 (Tab. 19, Abb. 18). Auch hier war die Reaktion im Kontrollkollektiv wesentlich stärker ausgeprägt.

Bei Phentolamin (Tab. 20, Abb. 19) hingegen zeigte sich ein extremer Blutdruckanstieg, stärker ausgeprägt bei den niereninsuffizienten Versuchstieren.

Zweimal testeten wir auch eine Kombination verschiedener Wirkstoffe an einzelnen Versuchstieren.

Die Kombination von 6-Hydroxydopamin und Propanolol (Tab. 21, Abb. 20) ergab einen, bei den Urämien etwas stärkeren, initialen Blutdruckabfall. Nach zwei Stunden hatten die Kontrolltiere ihren Ausgangswert wieder erreicht, während zum gleichen Zeitpunkt die Niereninsuffizienzen sogar einen darüber hinausgehenden Anstieg zu verzeichnen hatten.

Die Kombination von Chloropyramin und Reserpin (Tab. 22, Abb. 21) bewirkte in beiden Kollektiven eine äußerst starke Blutdrucksteigerung, wobei dieser Effekt bei den Kontrollen weit deutlicher hervortrat.

Zur Klärung der Frage, inwieweit unterschiedliche Konzentrationen von Transmittern im Gehirn für die unterschiedliche Blutdruckantwort bei nierengesunden und niereninsuffizienten Tieren verantwortlich sein könnten, untersuchten wir schließlich noch die Aktivität der für einen Transmitterabbau in Frage kommenden Mono- und Diamino-Oxidase.

Für die Mono-Amino-Oxidase-Aktivität (Tab. 23, Abb. 22) fanden wir bei den Urämien auch signifikant ($p < 0{,}02$ %) niedrigere Werte (0,76 nmol/$mg_{Protein}$ x min gegenüber 0,97 nmol/$mg_{Protein}$ x min bei den Kontrollen). Die Untersuchung der Di-Amino-Oxidase-Aktivität (Tab. 24, Abb. 23) brachte ein entsprechendes Ergebnis ($p < 0{,}001$ %). Die Unterschiede zwischen Kontrolltieren und Urämien waren hierbei noch deutlicher ausgeprägt (0,014 nmol/$mg_{Protein}$ x min bei den Urämien zu 0,030 nmol/$mg_{Protein}$ x min bei den Kontrollen).

4. DISKUSSION

Über das Wesen der zentralen Blutdruckregulation bestehen zahlreiche verschiedene Theorien und Modellvorstellungen (13, 19, 35, 39, 53, 95, 117). Keine der angestellten Untersuchungen ist jedoch in der Lage, alle beobachteten Veränderungen unter ein Denkmodell zu subsummieren. Auch unsere Untersuchungen, die als Zielvorstellung Aufschluß über mögliche Alterationen zentraler Steuerungsmechanismen des Blutdrucks bei Urämie, sowie die Konzentration von Neurotransmittern im Cerebrum erwarteten, passen nur mühsam in eines der in der Literatur niedergelegten Konzepte.

Veranlaßt wurden unsere Untersuchungen durch die Erkenntnis, daß weitaus die wenigsten Komplikationen in der Blutdruckregulation urämischer Patienten durch die bestehende periphere autonome Insuffizienz erklärt werden können. Die praktische Durchführung der beschriebenen Untersuchungsmethode ist dabei mit einem relativ geringen Arbeitsaufwand verbunden und läßt sich gut reproduzieren.

Wir gingen von der Vorstellung aus, daß zentral verabreichte Transmitter und ihre Antagonisten durch Verteilung im Ventrikelwasser und gegebenenfalls auf Grund hoher Lipoidlöslichkeit durch Diffusion an ihren Wirkort gelangen. Um bei unseren Messungen nicht nur Sofortwirkungen, sondern auch spätere Reaktionen nach Verteilung oder Diffusion festhalten zu können, erfolgte die Registrierung bei Substanzen mit bekannt längerer Wirkdauer über sechs Stunden.

Es zeigte sich in unseren Untersuchungen das unterschiedliche Blutdruckverhalten normaler und urämischer Tiere ganz deutlich. Betrachtet man den Verlauf der Blutdruckkurve nach Noradrenalineinfluß, so findet man bei den Kontrollen übereinstimmend mit anderen Autoren (4, 39) einen deutlichen Blutdruckabfall. Bei urämischen Ratten hingegen tritt nach einem initialen Abfall ein Druckanstieg auf. Die Verläufe sind hoch signifikant voneinander unterschieden.

Wie wir wissen, zerfällt die Inaktivierung des Noradrenalin in zwei durch ihre Dauer deutlich unterschiedliche Abschnitte. Die intraneuronale Inaktivierung beansprucht mit einer HWZ von 75 Minuten deutlich weniger Zeit als der extraneuronale Abbau.

Es wäre zu diskutieren, inwieweit diese unterschiedlichen Metabolisierungswege, besonders unter Berücksichtigung der urämischen Stoffwechselstörungen, für den von uns registrierten biphasischen Kurvenverlauf verantwortlich sein könnten. Überlegungen in dieser Richtung werden unterstützt durch unsere weiteren Untersuchungen. Wir fanden eine ähnliche Aufteilung in zwei Phasen der Druckantwort bei allen Substanzen, die am zentralen adrenergen System angreifen. So ergab sich auch bei dem vielgetesteten Wirkstoff Propranolol (8, 20, 53, 76, 95) bei Urämie, im Gegensatz zu den Kontrollen, nach initialem Abfall ein Anstieg des Blutdrucks.

In der Literatur gibt es genügend Berichte, z. B. von Severs und Buckley (94), über einen Antagonismus des adrenergen Systems mit anderen zentralen blutdruckregulierenden Mechanismen. So werden auch eigene Rezeptoren für Histamin, Angiotensin und Dopamin gefordert (13, 34, 98).

Vielleicht ließen sich die Unterschiede in der Druckantwort auf die Stimulation oder Blockade des zentralen adrenergen Systems mit einer veränderten Aktivierungslage anderer Systeme erklären. In Verfolgung dieser Fragestellung erstellten wir Dosis-Wirkungs-Kurven für Angiotensin und seine Antagonisten Saralasin, Histamin und das Antihistaminikum Chloropyramin, Dopamin und Haloperidol auf. Die Unterschiede in der Reaktion fanden sich jedoch in jedem Falle über den ganzen Bereich der Dosis-Wirkungs-Kurve.

Der Anstieg auf Angiotensin war vermindert. Für Saralasin fanden sich schon bei den Kontrollen - und damit stehen wir im Gegensatz zu Dollery et al. (19) - ein deutlicher Druckabfall, der bei Urämie signifikant vermindert war.

Der durch Histamin hervorgerufene Druckanstieg war ebenso vermindert wie die Antwort auf das Antihistaminikum. Während der Druckanstieg nach zentraler Gabe von Dopamin vermindert war, fanden sich unter Haloperidol ein, wenn auch geringfügiges Ansteigen des Blutdrucks.

Diese unterschiedliche Reaktion auf zentral applizierte Substanzen könnte natürlich in der unterschiedlichen Konzentration der Versuchsstoffe im Gehirn begründet liegen. Nach Schmid (93) sind Noradrenalin und Dopamin im Gehirn urämischer Ratten allenfalls leicht, nicht aber signifikant verändert, während er für Histamin eine deutliche Erhöhung in der Urämie fand. Für diese erhöhte Histamin-Konzentration könnte ein verminderter Abbau verantwortlich sein. Berücksichtigt man, daß das Histamin im Rattengehirn in erster Linie über die Diaminooxydase (DAO) abgebaut wird und nur in sehr geringem Maße durch die Methyltransferase (COMT), so deckt sich dies mit unseren eigenen Untersuchungen, nach denen die DAO in der Urämie signifikant erniedrigt ist.

Weiter konnten wir zeigen, daß auch die Monoaminooxydase im Gehirn urämischer Versuchstiere signifikant reduziert ist, was zu einer Erhöhung der Katecholamin-Konzentration führen müßte. Der allgemein gestörte Metabolismus in der Urämie läßt auch an einen verminderten zentralen Re-Uptake denken, der, ähnlich den Vorgängen bei der peripheren Neuropathie, eine Konzentrationserhöhung der Transmitterstoffe und damit ein unterschiedliches Druckverhalten bei Kontrollen und Urämien bewirken könnte.

Auf Grund und mit Hilfe unserer Untersuchungen lassen sich leider keine endgültigen Aussagen über die Verteilung der Substanzen, die möglichen Interferenzen, die unterschiedliche Lipophilie oder die intrinsic activity machen. Wohl aber könnten auch diese Ergebnisse dazu beitragen, einen kleinen Mosaikstein zu der Forschung um die größte Drüse des menschlichen Körpers, nämlich das Gehirn, hinzuzufügen.

Das Modell erscheint geeignet, Störungen der zentralen Blutdruckregulation bei Urämie eindeutig zu charakterisieren und Arbeitshypothesen für weitere Untersuchungen aufzustellen. Nicht klären können wir hingegen - wegen der aufgezeigten offenen Fragen - ob es sich um eine selektive Stimulation oder Blockade von Rezeptoren handelt. Denn Rezeptoren sind nach wie vor hypothetischer Natur. Vielleicht können zukünftige elektrophysiologische Untersuchungen zur Klärung dieses Problems beitragen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Wir applizierten weiblichen Wistarratten verschiedene blutdruckaktive Substanzen im single-shot-Verfahren in den lateralen Hirnventrikel und registrierten mit der unblutigen Schwanzarterien-Pletysmographie die sich ergebenden Druckantworten. Bei allen am zentralen adrenergen System angreifenden Substanzen fanden wir einen biphasischen Verlauf der Druckantwort, der eventuell durch die unterschiedliche Geschwindigkeit der intra- und extraneuronalen Inaktivierungsmechanismen zu erklären wäre.

Die Unterschiede in der Reaktion bei Kontrollen und niereninsuffizienten Versuchstieren sind möglicherweise auf eine verschiedene Konzentration der in Rattengehirn verfügbaren Transmittersubstanzen zurückzuführen. Daß bei beiden Kollektiven unterschiedliche Aktivitäten der katabolisierenden Enzyme vorliegen, konnten wir am Beispiel der Mono- und Diaminooxydase zeigen. Diese unterschiedlichen Enzymaktivitäten könnten ihrerseits für die erwähnten verschiedenen Transmitter-Konzentrationen verantwortlich sein. Eventuell ist als verursachendes Prinzip auch ein dem gestörten Re-Uptake des peripheren Sympathicus bei der peripheren Neuropathie vergleichbarer Mechanismus zu diskutieren.

6. Abbildungen und Tabellen

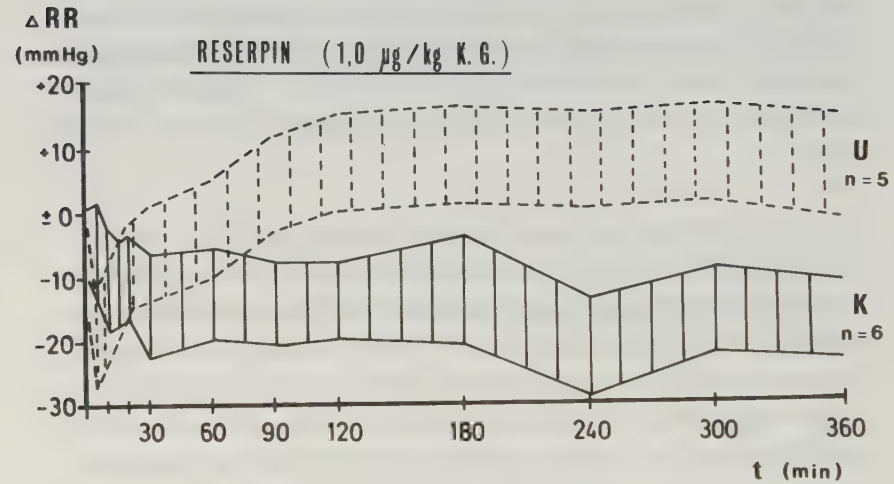


Abb. 4 Blutdruckverhalten bei intraventrikulärer Applikation von Reserpin

ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg)

Zeit (min)		0	5	10	15	20	30	60	90	120	180	240	300	360
Kontrollen	syst.	81	82	78	76	77	74	75	73	73	76	67	72	70
(1,0 ug/kg)		±8	±9	±10	±6	±5	±7	±10	±6	±11	±13	±11	±13	±9
	diast.	70	67	62	63	64	58	61	60	61	60	52	59	58
		±7	±6	±10	±6	±5	±5	±7	±5	±9	±10	±9	±13	±10
Urämien	syst.	89	77	81	84	87	91	94	101	104	105	104	105	105
		±3	±3	±2	±3	±5	±2	±5	±4	±4	±3	±3	±3	±3
	diast.	75	62	66	70	74	75	79	86	89	90	89	90	88
		±5	±4	±2	±4	±4	±2	±5	±4	±4	±3	±3	±3	±3

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert $RR_{syst.}$ = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)		0	5	10	15	20	30	60	90	120	180	240	300	360
Kontrollen														
(1,0 ug/kg)	syst.	0	+1	-3	-5	-4	-7	-6	-8	-8	-4	-14	-9	-11
	diast.	-11	-14	-19	-18	-17	-23	-20	-21	-20	-21	-29	-22	-23
Urämien	syst.	0	-12	-8	-5	-2	+1	+5	+12	+15	+16	+15	+16	+14
	diast.	-14	-27	-23	-19	-15	-14	-10	-3	±0	+1	±0	+1	-2

Tab. 1 Blutdruckverhalten bei intraventrikulärer Applikation von Reserpin

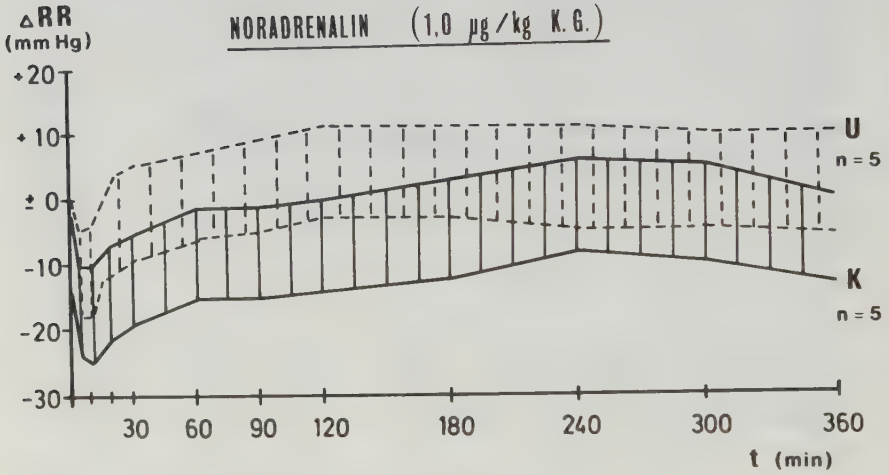


Abb. 5 Blutdruckverhalten bei intraventrikulärer Applikation von Noradrenalin

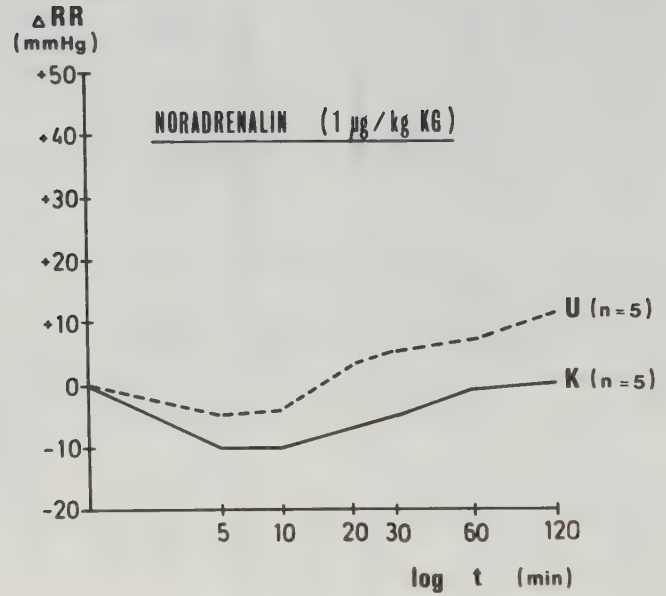
ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg)

Zeit (min)		0	5	10	15	20	30	60	90	120	180	240	300	360
Kontrollen	syst.	75	65	65	67	68	70	74	74	75	78	81	80	75
(1,0 ug/kg)		± 2	± 1	± 2	± 2	± 2	± 3	± 4	± 4	± 3	± 5	± 4	± 3	± 1
	diast.	61	51	50	52	54	56	60	60	61	63	67	65	61
		± 2	± 1	± 2	± 2	±33	± 4	± 4	± 4	± 3	± 5	± 3	± 4	± 1
Urämien	syst.	85	80	81	85	88	92	94	96	95	95	95	94	94
		± 3	± 2	± 4	± 2	± 2	± 5	± 6	± 6	± 7	± 9	± 9	± 8	± 9
	diast.	70	67	68	72	73	76	79	80	82	82	80	80	79
		± 4	± 2	± 4	± 2	± 2	± 6	± 6	± 5	± 8	± 9	± 9	± 8	± 10

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert $RR_{syst.}$ = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)		0	5	10	15	20	330	60	90	120	180	240	300	360
Kontrollen														
(1,0 ug/kg)	syst.	0	-10	-10	-8	-7	-5	-1	-1	±0	+3	+6	+5	+0
	diast.	-14	-24	-25	-23	-21	-19	-15	-15	-14	-12	-8	-10	-13
Urämien														
(1,0 ug/kg)	syst.	0	-5	-4	±0	+3	+5	+7	+9	+11	+10	+10	+9	+9
	diast.	-15	-18	-18	-13	-12	-9	-6	-5	-3	-3	-5	-5	-6

Tab. 2 Blutdruckverhalten bei intraventrikulärer Applikation von Noradrenalin



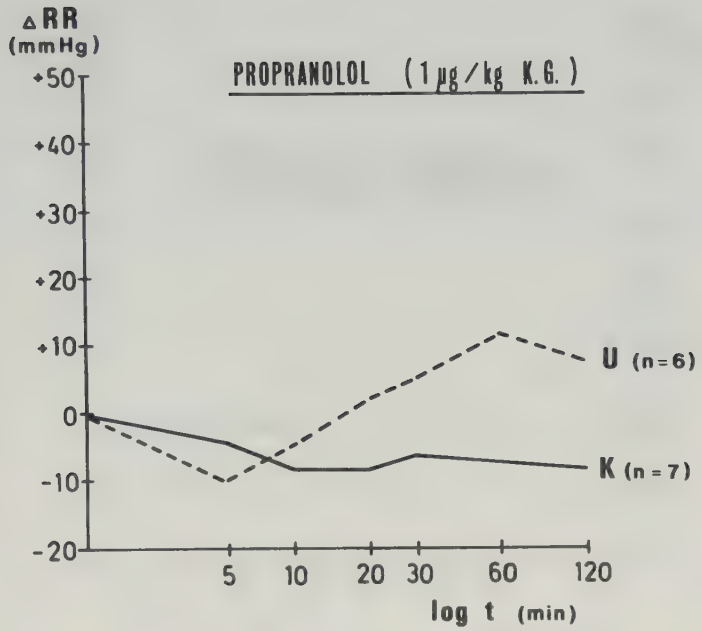
ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen	75	65	65	68	70	74	75
(1,0 ug/kg)	±2	±1	±2	±2	±3	±4	±3
Urämien	85	80	81	88	90	92	96
(1,0 ug/kg)	±3	±2	±3	±2	±5	±5	±7

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (1,0 ug/kg)	-	-10	-10	-7	-5	-1	±0
Urämien (1,0 ug/kg)	-	-5	-4	+3	+5	+7	+11

Abb. 6 und Tab. 3: Blutdruckverhalten bei intraventrikulärer Applikation von Noradrenalin



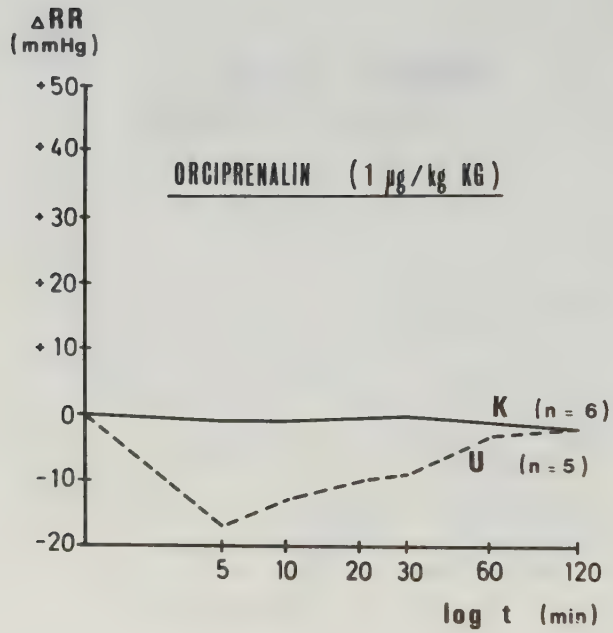
ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen	76	72	68	68	70	69	68
(1,0 ug/kg)	±1	±6	±5	±2	±5	±3	±3
Urämien	89	79	84	91	94	101	97
(1,0 ug/kg)	±4	±5	±7	±4	±5	±3	±9

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (1,0 ug/kg)	-	-4	-8	-8	-6	-7	-8
Urämien (1,0 ug/kg)	-	-10	-5	+2	+5	+12	+8

Abb. 7 und Tab. 4: Blutdruckverhalten bei intraventrikulärer Applikation von Propranolol



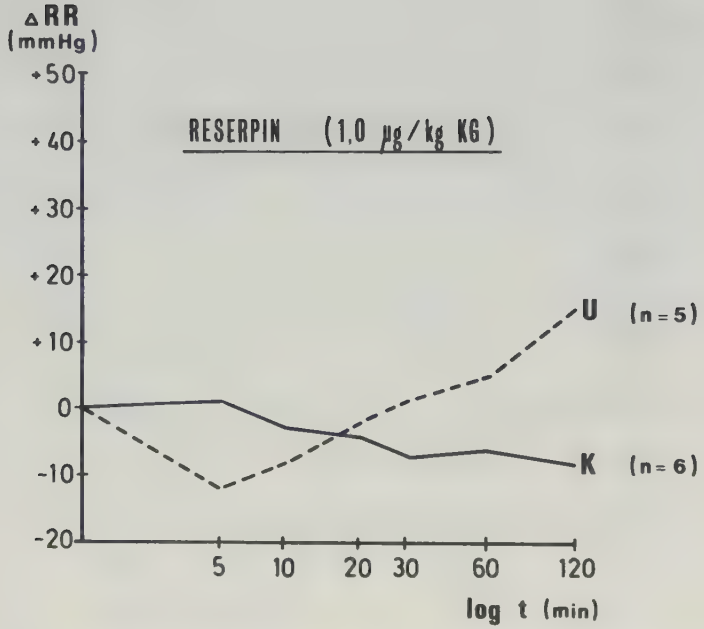
ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen	81	79	79	77	80	79	80
(1,0 ug/kg)	±2	±6	±5	±5	±4	±7	±6
Urämien	89	72	76	79	80	86	87
(1,0 ug/kg)	±11	±5	±3	±7	±12	±3	±5

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (1,0 ug/kg)	0	-2	-2	-4	-1	-2	-1
Urämien (1,0 ug/kg)	0	-17	-13	-10	-9	-3	-2

Abb. 8 und Tab. 5: Blutdruckverhalten bei intraventrikulärer Applikation von Orciprenalin



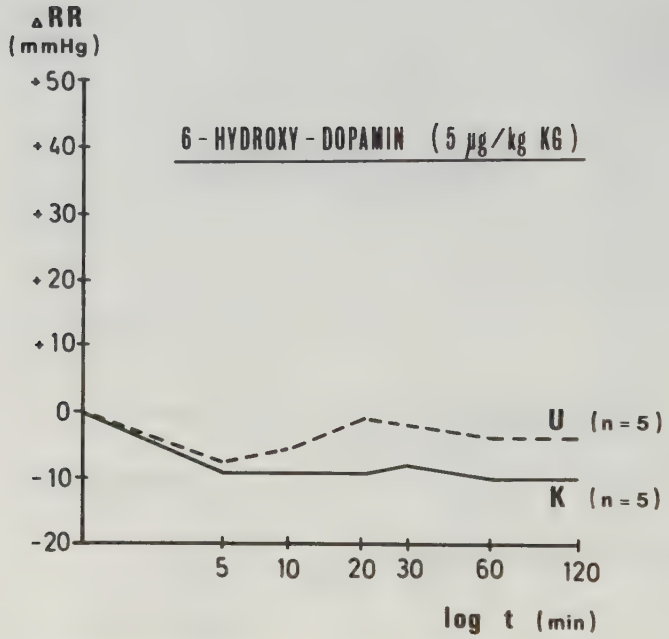
ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen	81	82	78	77	74	75	73
(1,0 ug/kg)	±8	±9	±10	±5	±7	±10	±11
Urämien	89	77	81	87	91	94	104
(1,0 ug/kg)	±3	±3	±2	±5	±2	±5	±4

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (1,0 ug/kg)	-	+1	-3	-4	-7	-6	-8
Urämien (1,0 ug/kg)	-	-12	-8	-2	+1	+5	+15

Abb.9 und Tab. 6: Blutdruckverhalten bei intraventrikulärer Applikation von Reserpin



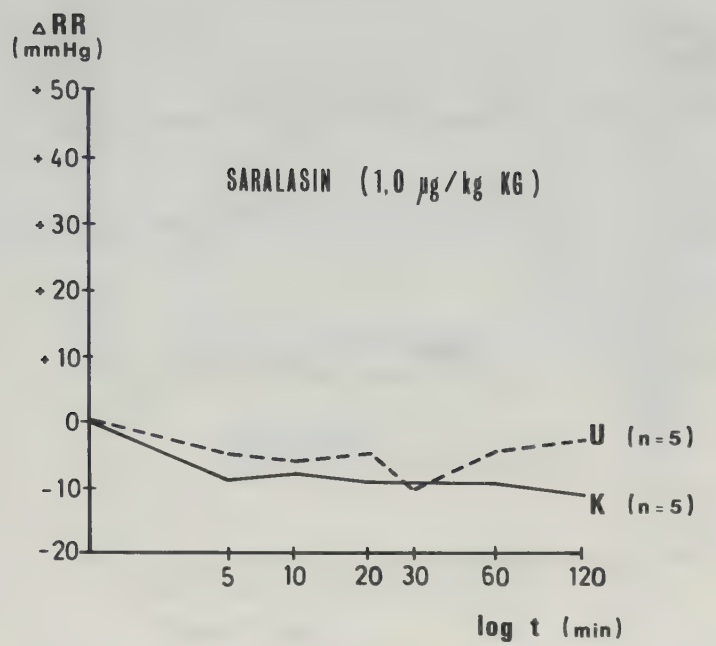
ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen	80	71	71	71	72	70	70
(5,0 ug/kg)	±0	+1	±1	±2	±2	±2	±1
Urämien	90	82	84	89	88	86	86
(5,0 ug/kg)	±5	±3	±5	±2	±2	±2	±1

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (5,0 ug/kg)	-	-9	-9	-9	-8	-10	-10
Urämien (5,0 ug/kg)	-	-8	-6	-1	-2	-4	-4

Abb. 10 und Tab. 7: Blutdruckverhalten bei intraventrikulärer Applikation von 6-Hydroxy-Dopamin



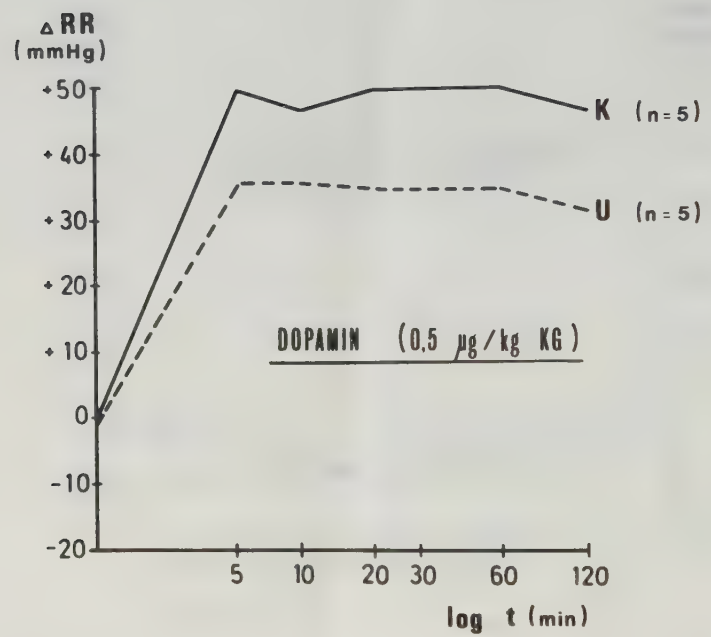
ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen	80	71	72	71	71	71	69
(1,0 ug/kg)	±0	±3	±2	±2	±1	±1	±2
Urämien	101	96	95	96	91	96	98
(1,0 ug/kg)	±31	±31	±31	±32	±34	±31	±30

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (1,0 ug/kg)	-	-9	-8	-9	-9	-9	-11
Urämien (1,0 ug/kg)	-	-5	-6	-5	-10	-5	-3

Abb. 11 und Tab. 8: Blutdruckverhalten bei intraventrikulärer Applikation von Saralasin



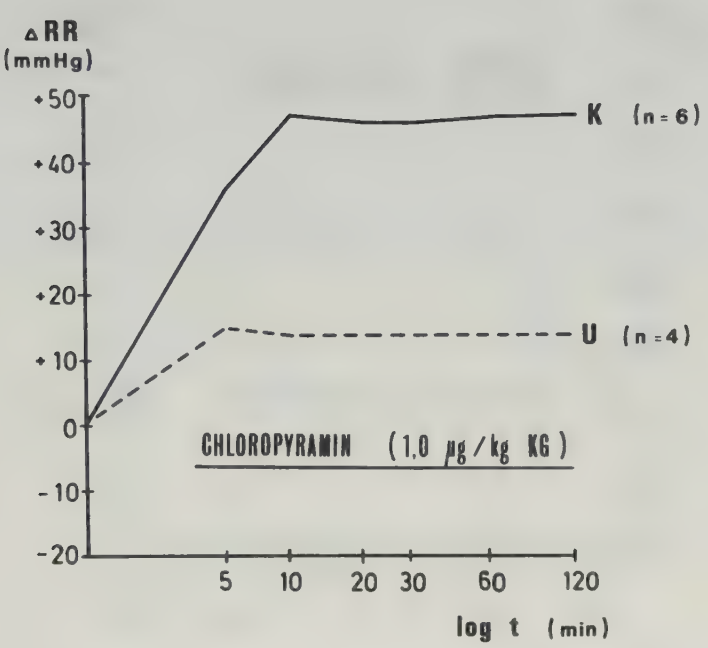
ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen	80	130	127	130	130	130	127
(0,5 ug/kg)	±1	±9	±7	±9	±9	±9	±10
Urämien	110	146	146	145	145	145	142
(0,5 ug/kg)	±5	±8	±8	±7	±7	±7	±8

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (0,5 ug/kg)	-	+50	+47	+50	+50	+50	+47
Urämien (0,5 ug/kg)	-	+36	+36	+35	+35	+35	+32

Abb. 12 und Tab. 9: Blutdruckverhalten bei intraventrikulärer Applikation von Dopamin



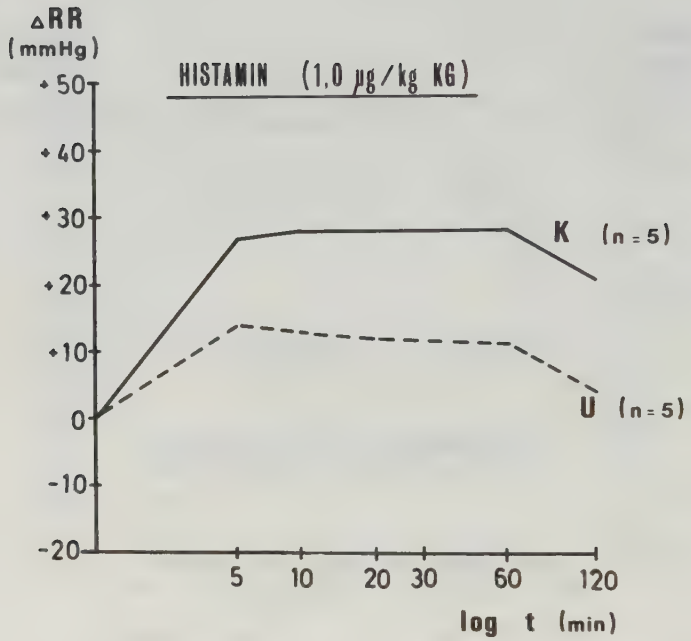
ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen	82	118	129	128	128	129	129
(1,0 ug/kg)	±4	±20	±4	±4	±4	±2	±1
Urämien	126	141	140	140	140	140	140
(1,0 ug/kg)	±9	±7	±7	±7	±7	±8	±8

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen							
(1,0 ug/kg)	-	+36	+47	+47	+46	+47	+47
Urämien							
(1,0 ug/kg)	-	+15	+14	+14	+14	+14	+14

Abb. 13 und Tab. 10: Blutdruckverhalten bei intraventrikulärer Applikation von Chloropyramin



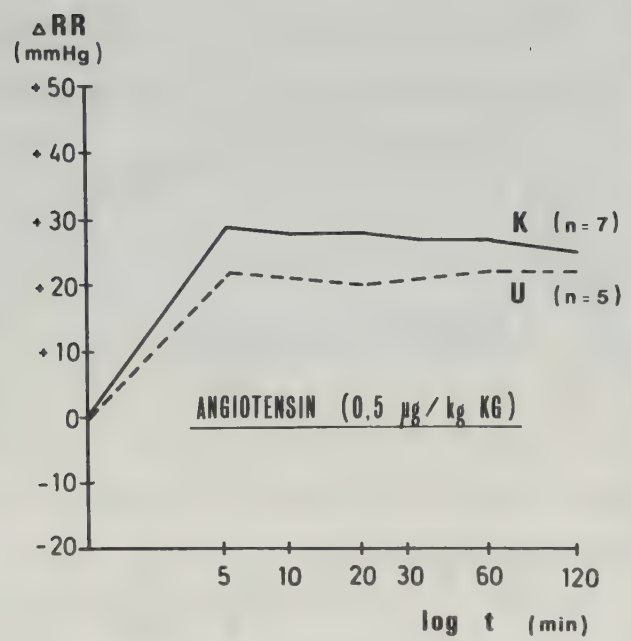
ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen	80	106	107	107	107	107	101
(1,0 ug/kg)	±1	±5	±5	±5	±4	±3	±2
Urämien	103	116	115	115	114	114	107
(1,0 ug/kg)	±1	±2	±3	±3	±3	±4	±2

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (1,0 ug/kg	0	+26	+27	+27	+27	+27	+21
Urämien (1,0 ug/kg)	0	+13	+12	+12	+11	+11	+4

Abb. 14 und Tab. 11: Blutdruckverhalten bei intraventrikulärer Applikation von Histamin



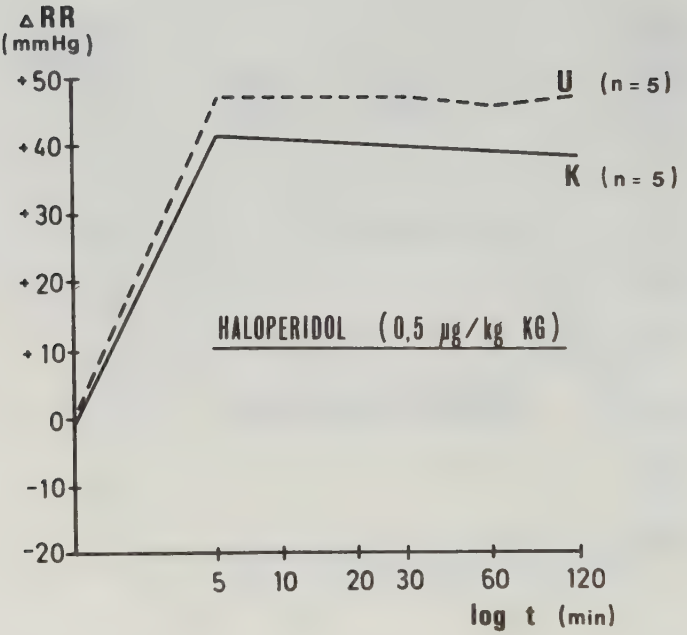
ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen	78	107	106	106	105	105	103
(0,5 ug/kg)	±1	±4	±3	±5	±5	±4	±3
Urämien	109	131	130	129	130	131	131
(0,5 ug/kg)	±8	±7	±7	±8	±7	±7	±8

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen							
(0,5 ug/kg)	-	+29	+28	+28	+27	+27	+25
Urämien							
(0,5 ug/kg)	-	+22	+21	+20	+21	+22	+22

Abb. 15 und Tab. 12: Blutdruckverhalten bei intraventrikulärer Applikation von Angiotensin



ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen	80	122	121	121	120	120	119
(0,5 ug/kg)	±1	±1	±2	±1	±1	±1	±0
Urämien	126	172	171	170	169	172	172
(0,5 ug/kg)	±10	±9	±10	±9	±9	±8	±8

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen							
(0,5 ug/kg)	0	+42	+41	+41	+40	+40	+39
Urämien							
(0,5 ug/kg)	0	+46	+45	+44	+43	+46	+46

Abb. 16 und Tab. 13: Blutdruckverhalten bei intraventrikulärer Applikation von Haloperidol

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (0,2 ug/kg)	0	+42	+40	+40	+40	+39	+40
Kontrollen (0,5 ug/kg)	0	+43	+43	+43	+42	+40	+39
Urämien (0,2 ug/kg)	0	+46	+46	+44	+42	+46	+46
Urämien (0,5 ug/kg)	0	+47	+47	+47	+48	+47	+47

Tab. 14: Dosiswirkungskurve bei intraventrikulärer Applikation von Haloperidol

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (0,05 ug/kg)	0	+26	+27	+27	+28	+26	+27
Kontrollen (0,1 ug/kg)	0	+27	+26	+26	+25	+25	+26
Kontrollen (0,2 ug/kg)	0	+26	+27	+25	+25	+22	+22
Kontrollen (0,5 ug/kg)	0	+29	+28	+28	+27	+27	+25
Kontrollen (1,0 ug/kg)	0	±0	-1	-2	-3	-2	-4
Urämien (0,2 ug/kg)	0	+6	+5	+4	+3	+1	+1
Urämien (0,5 ug/kg)	0	+22	+21	+20	+21	+22	+22

Tab. 15: Dosiswirkungskurve bei intraventrikulärer Applikation von Angiotensin

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

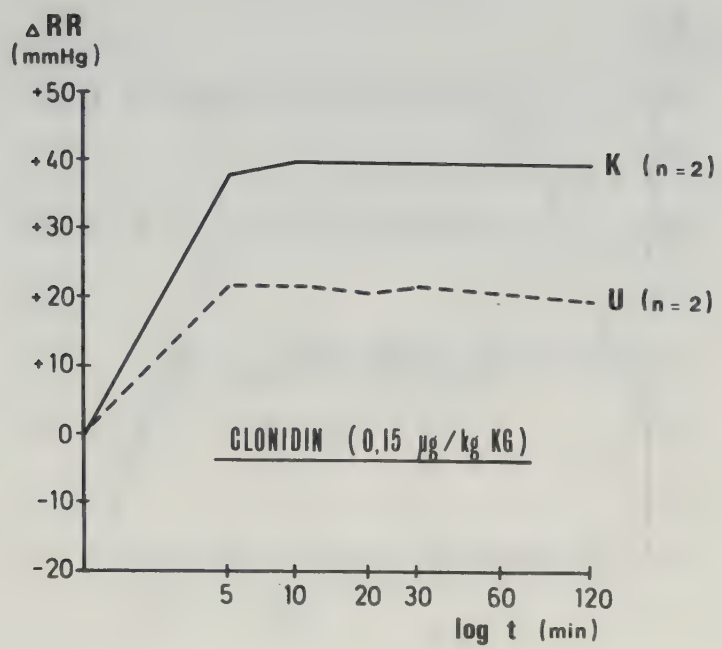
Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (0,1 ug/kg)	0	+24	+25	+25	+25	+27	+20
Kontrollen (1,0 ug/kg)	0	+35	+35	+35	+34	+33	+24
Kontrollen (10,0 ug/kg)	0	+26	+26	+26	+28	+27	+21
Urämien (1,0 ug/kg)	0	+11	+10	+10	+9	+8	+5
Urämien (10,0 ug/kg)	0	+15	+16	+16	+14	+15	+2

Tab. 16: Dosiswirkungskurve bei intraventrikulärer Applikation von Histamin

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (0,2 ug/kg)	0	+20	+20	+20	+20	+20	+13
Kontrollen (0,5 ug/kg)	0	+50	+47	+50	+50	+50	+47
Urämien (0,2 ug/kg)	0	+14	+13	+11	+10	+12	-3
Urämien (0,5 ug/kg)	0	+36	+36	+35	+35	+35	+32

Tab. 17: Dosiswirkungskurve bei intraventrikulärer Applikation von Dopamin



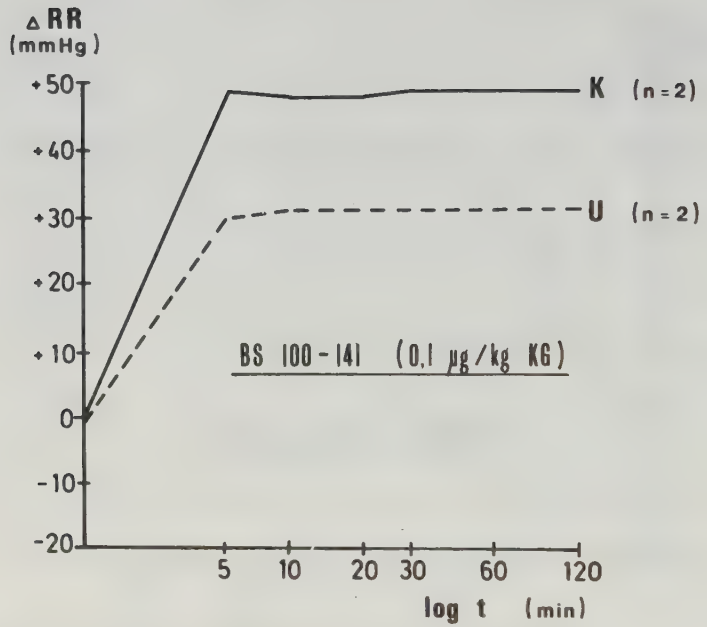
ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (0,15 ug/kg)	80	118	120	120	120	120	120
Urämien (0,15 ug/kg)	120	142	142	141	142	141	140

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (0,15 ug/kg)	-	+38	+40	+40	+40	+40	+40
Urämien (0,15 ug/kg)	-	+22	+22	+21	+22	+21	+20

Abb. 17 und Tab. 18: Blutdruckverhalten bei intraventrikuläter Applikation von Clonidin



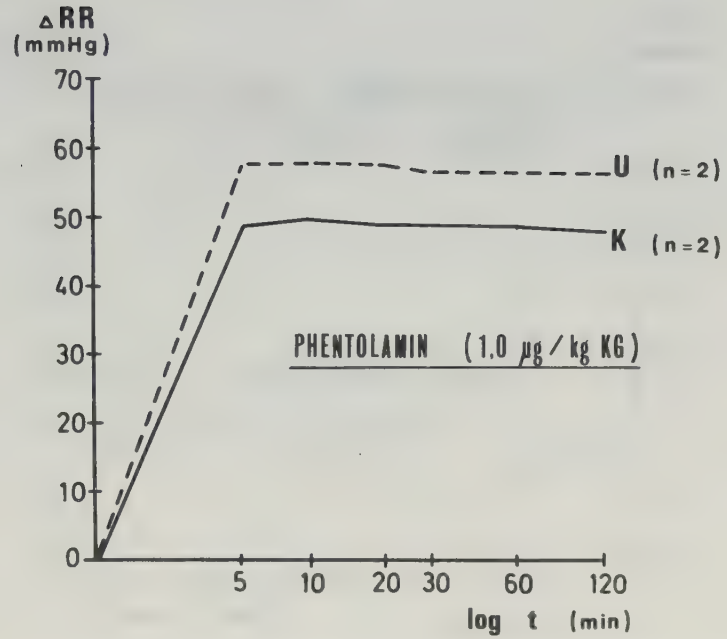
ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (0,1 ug/kg)	79	128	127	127	128	128	128
Urämien (0,1 ug/kg)	122	152	153	153	153	153	153

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (0,1 ug/kg)	-	+49	+48	+48	+49	+49	+49
Urämien (0,1 ug/kg)	-	+30	+31	+31	+31	+31	+31

Abb. 18 und Tab. 19: Blutdruckverhalten bei intraventrikuläter Applikation von BS 100 - 141



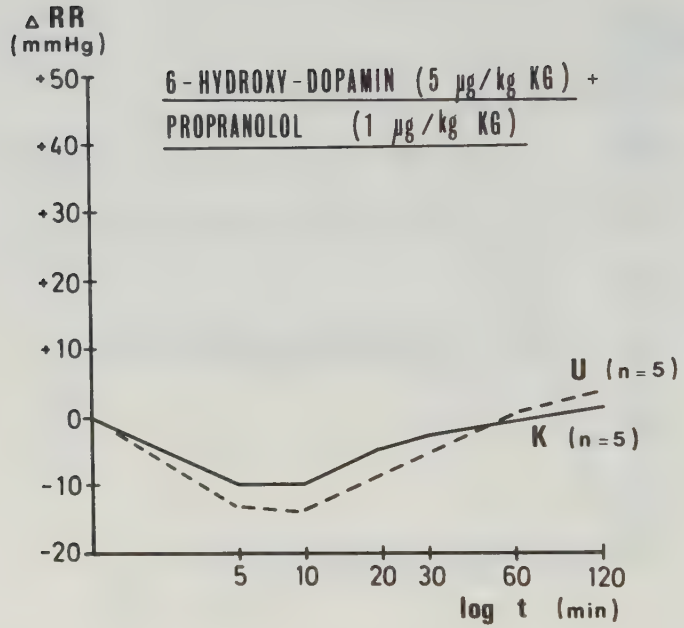
ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (1,0 ug/kg)	94	143	144	143	143	143	142
Urämien (1,0 ug/kg)	124	181	182	182	181	181	181

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (1,0 ug/kg)	-	+49	+50	+49	+49	+49	+48
Urämien (1,0 ug/kg)	-	+57	+58	+58	+57	+57	+57

Abb. 19 und Tab. 20: Blutdruckverhalten bei intraventrikulärer Applikation von Phentolamin



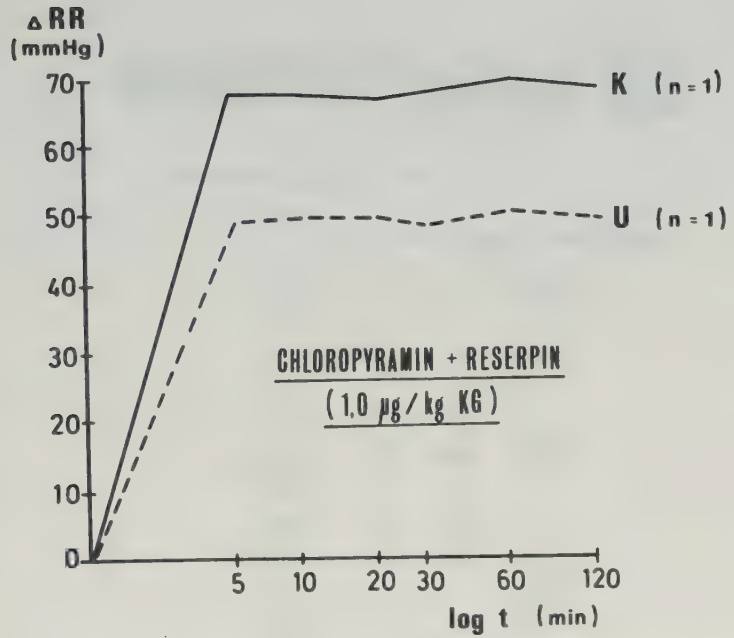
ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg) Konz.: Dop. 5,0, Propr. 1,0 ug/kg

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen	78	68	68	73	75	77	79
(Konz. s.o.)	±3	±4	±4	±3	±2	±5	±4
Urämien	78	65	64	69	72	78	81
(Konz. s.o.)	±6	±6	±7	±8	±6	±4	±4

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (Konz. s.o.)	-	-10	-10	-5	-3	-1	+1
Urämien (Konz. s.o.)	-	-13	-14	-9	-6	±0	+3

Abb. 20 und Tab. 21: Blutdruckverhalten bei intraventrikulärer Applikation von 6-Hydroxy-Dopamin in Kombination mit Propranolol



ABSOLUTWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg) Konz. je 1,0 ug/kg

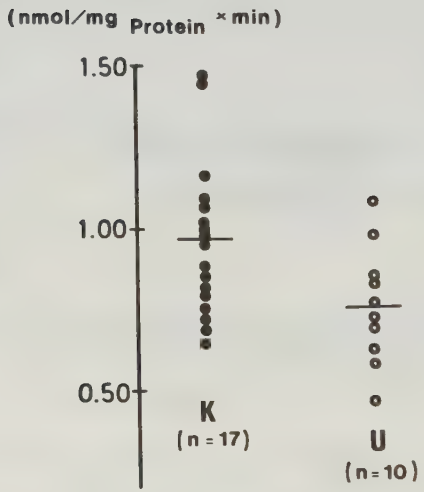
Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (Konz. s.o.)	92	160	160	159	160	162	161
Urämien (Konz. s.o.)	128	177	178	178	177	179	178

RELATIVWERTE ($RR_{syst.}$ in mmHg; Ausgangswert = 0 mmHg gesetzt)

Zeit (min)	0	5	10	20	30	60	120
Kontrollen (Konz. s.o.)	-	+68	+68	+67	+68	+70	+69
Urämien (Konz. s.o.)	-	+49	+50	+50	+49	+51	+50

Abb. 21 und Tab. 22: Blutdruckverhalten bei intraventriklärer Applikation von Chloropyramin in Kombination mit Reserpin

MAO-AKTIVITÄT IM GEHIRN

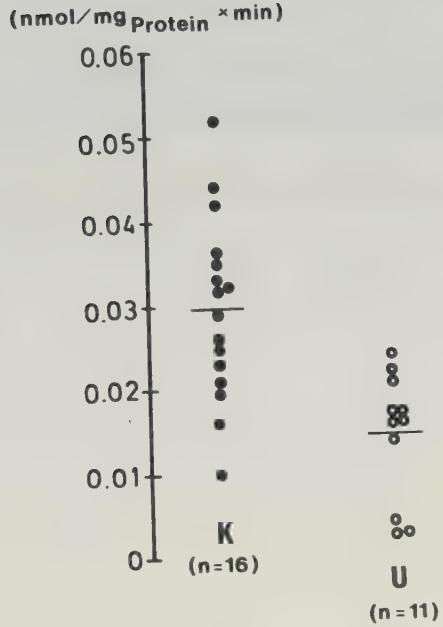


MONO-AMINO-OXIDASE-KONZENTRATION IM RATTENGEHIRN

		(nmol/mg Protein × min)	
	n	$\bar{M}$	$s_{\bar{x}}$
Kontrollen	17	0,97	± 0,23
Urämien	10	0,76	± 0,18

Abb. 22 und Tab. 23: Monoaminooxidase-Aktivitätsbestimmung bei Kontrollen und Urämien

DAO-AKTIVITÄT IM GEHIRN



DI-AMINO-OXIDASE-KONZENTRATION IM RATTENGEHIRN

(nmol/mg Protein × min)

	n	$\bar{M}$	s_x
Kontrollen	16	0,0296	± 0,0109
Urämien	11	0,0143	± 0,0076

Abb. 23 und Tab. 24: Diaminooxidase-Aktivitätsbestimmung bei Kontrollen und Urämien

7. Danksagungen

Herrn Professor Dr. med. A. Heidland und Herrn Privatdozent Dr. med. H. Hennemann danke ich herzlich für die Überlassung von Dissertationsthema und Arbeitsplatz.

Herrn Dr. med. G. Hevendehl möchte ich für seine stete Bereitschaft zur Diskussion und Beratung bei der Durchführung der Versuche danken.

Herrn Professor Dr. med. H. A. Kühn bin ich für die Übernahme des Korreferates zu Dank verbunden.

8. Literaturverzeichnis

(1) Acquatella, H., Rojas, M.P., Burger, B., Lozano, J., Beer, N., Guinand-Baldo, A.
Decrease in cardiac contractility by guanidinosuccinic acid (GSA)
6th Intern. Congress of Nephrology, Firenze, 1975

(2) Akert, K.
Struktur und Ultrastruktur von Nervenzellen und Synapsen
Klin. Wschr. 49, 509 (1971)

(3) Ariens, E.J.
Wirkung und Wirkungsmechanismus von Katecholaminen und ihren Derivaten
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Ther. 257, 118 (1967)

(4) Bolme, P., Dorrodi, H., Fuxe, Kjell
Possible mechanism of the hypotensive action of 2,6-Dichlorobenzylidene aminoguanidine: evidence for central noradrenaline receptor stimulation
Europ. J. Pharmac. 23, 175 (1973)

(5) Bolt, A.G.
Measurements of monoamine oxidase activity using ^{14}C-tryptamine
J. Pharm. Pharmac. 24, 909 (1972)

(6) Bourgoignie, J.J.
On the pathogenesis of the uremic state
in: Niereninsuffizienz 74, Hrsg. A. Heidland und J. Kult,
Gg. Thieme Verlag 1975

(7) Callaghan, N.
Restless legs syndrome in uremic neuropathy
Neurology 16, 359 (1966)

(8) Chang, C.C., Wuan-Hsiang, W.
Antagonism by propranolol of the inhibitory effect of phenoxybenzamine on noradrenaline uptake in vivo
J. Pharm. Pharmac. 23, 911 (1971)

(9) Collier, J.G., Nachev, Ch., Robinson, B.F.
Comparison of blockade at alpha-adrenoceptors by thymoxamine and phentolamine in peripheral arteries and veins of man
Br. J. Pharmac. 44, 294 (1972)

(10) Coomes, E.N., Berlyne, G.M., Shaw, A.B.
Incidence of neuropathy in non-dialyzed chronic renal failure patients in: Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association, Vol. 2, Amsterdam, C:
Excerpta Medica Foundation, 1965

(11) Crout, J.R., Muskus, A.J., Trendelenburg, U.
Effect of tyramine on isolated guinea-pig atria in relation to their noradrenaline stores
Br. J. Pharmac. 18, 600 (1962)

(12) Dahlstroem, A., Haeggendahl, J.
Transport and life-span of amine storage granules studied by histochemical and biochemical methods
Acta Physiol. Scand. 7 (1970)

(13) Dandiya, P.C., Patni, S.K.
Influence of substances avting on the central adrenergic receptor on open field behaviour in rats
Indian J. Med. Res. 61, 891 (1973)

(14) Dinopoli, R.P., Johnson, W.J., Lambert, E.H.
Experience with combined hemodialysis - renal transplant program, neurologic aspects
Proc. Mayo Clin. 41, 809 (1966)

(15) Distler, A., Grobecker, H., Kreye, V.A., Larar, J.
Physiology and pathology of vascular response
Arzneim. Forsch. 23, 1 (1973)

(16) Dobbelstein, H.
Die urämische Neuropathie in Abhängigkeit von Dialysedauer und -gerät
Klin. Wschr. 50, 533 (1972)

(17) Dobbelstein, H., Altmeyer, B., Edel, H., Gurland, H.J., Müller, R., Pichlmaier, H., Jabour, A.
Periphere Neuropathie bei chronischer Niereninsuffizienz, bei Dialysebehandlung und nach Nierentransplantation
Med. Klin. 63, 616 (1968)

(18) Dobbelstein, H., Struppler, A.
Die Nervenleitgeschwindigkeit als diagnostisches Kriterium bei peripheren neurologischen Störungen
Fortschr. Neurol. Psychiat., 31, 616 (1963)

(19) Dollery, C.T., Lewis, P.J., Myers, M.G., Reid, J.L.
Mechanism of the early pressor effect of centrally administered propranolol in the conscious rabbit
Br. J. Pharmac. 50, 444 (1974)

(20) Drayer, J.I.M., Keim, H.J., Weber, M.A., Case, D.B., Laragh, J.H.
Unexpected pressor responses to propranolol in essential hypertension
Am. J. Med. 60, 897 (1976)

(21) Essman, W.B., Heldman, E.
Impairment of avoidance acquisition and altered regional brain amine levels in mice with uremic endotoxemia
Physiol. Behaviour 8, 143 (1972)

(22) v. Euler, U.S.
Synthese, Speicherung und Freisetzung des adrenergischen Neurotransmitters
Klin. Wschr. 49, 524 (1971)

(23) v. Euler, U.S., Purkhold, A.
Effect of sympathetic denernation on the noradrenaline and adrenaline content of the spleen, kidney and salivary glands in the sheep
Acta physiol. scand. 24, 212, (1951)

(24) Fleckenstein, A., Stöckle, D.
Zum Mechanismus der Wirkungsverstärkung und Wirkungsabschwächung sympathomimetischer Amine durch Kokain und andere Pharmaka.
II. Die Hemmung der Neuro-Sympathomimetika durch Kokain
Arch. exp. Path. Pharmak. 224, 401 (1955)

(25) Fleming, W.W., Trendelenburg, U.
Development of suoersensivity to norenephrine after pretreatment with reserpine
J. Pharmac. exp. Ther. 133, 41 (1961)

(26) Fuxe, K., Hökfelt, T.
Nachweis psychopharmaka-bedingter Veränderungen in zentralen Monoaminneuronen mit der histochemischen Fluoreszenztechnik
Triangel 10, Nr. 3, 73 (1972)

(27) Garcia, A.G., Martin, A.V., Sierra, R.M., Garcia, P.S.
Evidence for a different site of action of phenoxybenzamine and desmethylimipramine on the catecholamine uptake system
Experientia 28, 671 (1972)

(28) Gassel, M.M.
Sources of error in motor nerve conduction studies
Neurology 14, 825 (1964)

(29) Geffen, L.B., Livett, B.G., Rush, R.A.
Transmitter economy of sympathetic neurones
Circ. Res. 27, Suppl. 2, 33 (1970)

(30) Giachetti, A., Shore, P.A.
Monoamine oxidase inhibition in the adrenergic neuron by bretylium, debrisoquin and other adrenergic neuronal blocking agents
Biochem. Pharmacol. 16, 237 (1967)

(31) Graefe, K.H., Trendelenburg, U.
Influence of intraneuronal inactivating mechanisms on the membrane-amine pump
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 266, 336 (1970)

(32) Gueron, M., Berlyne, G.M., Nord, E., Ari, J.B.
The case against the existence of a specific uraemic myocardiopathy
Nephron 15, 2 (1975)

(33) Guignard, J.P., Friedman, S.M.
Intraluminal pressure and ionic distribution in the tail artery of rats
Cisc. Res. 27, 505 (1970)

(34) Haeusler, G.
Studies on the possible Contribution of a peripheral presynaptic action of clonidine and dopamine to their vascular effects under in vivo conditions
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 295, 191 (1976)

(35) Haeusler, G.
Cardiovascular regulation by central adrenergic mechanisms and its alteration by hypotensive drugs
Circ. Res. 36, 223 (1975)

(36) El-Halawani, M.E., Waibel, P.E., Appel, J.R., Good, A.L.
Catecholamines and monoamine oxidase activity in turkeys with high or low blood pressure
Trans. N.Y.Acad. Sci. 35, 463 (1973)

(37) Heidland, A., Kreusser, W., Hennemann, H., Knauf, H., Wigand, M.E.
Changes of salivary electrolyte excretion in uremia
in: Uremia - an international conference on pathogenesis diagnosis and
Therapy, Ed.: R. Klutne, G. Berlyne, B. Burton,
Gg. Thieme Verlag, Stuttgart 1972, p. 19

(38) Heikkila, R., Cohen, G., Dembiec, D.
Tetrahydroisoquinoline alkaloids: uptake by rat brain homogenates and
inhibition of catecholamine uptake
J. Pharmacol. exp. Ther. 179, 250 (1971)

(39) Heise, A., Kroneberg, G.
Central nervous alpha-adrenergic receptors and the mode of action of
alpha-methyldopa
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 279, 285 (1973)

(40) Hennemann, H.
Die urämische Sympathicopathie
Habilitationsschrift, Würzburg 1975

(41) Hennemann, H., Arnold, H., Hevendehl, G., Heidland, A., Kissling, G.
Uraemic cardiomyopathy
6th International Congress of Nephrology, Fierenze, 1975

(42) Hennemann, H., Horler, E., Heidland, A.
The enzymes of noradrenaline metabolism in uraemia
International Research Communications System,
Research of Biochemistry, Oct. 1973, Vol. 1, no. 8, 73 - 10, 3 - 5 - 16

(43) Henning, H.V.
Biochemie des Urämiesyndroms
in: Niereninsuffizienz 74, Hrsg. Heidland, A., Kult, J.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1975

(44) Heron, J.R., Konotey-Ahulu, F.D.I., Shaldon, S., Thomas, P.K.
Nerve conduction in chronic renal disease treated by dialysis
Proceedings of the European Dialysis and Transplant Associacion,
Vol 2, Amsterdam, C. Excerpta Medica Foundation, 1965

(45) Hess, S.M., Connamacher, R.H., Udenfriend, S.
Effect of alpha-methyl-dopa and alpha-methyl-metatyrosine on the
metabolism of norepinephrine and serotonin in vivo
J. Pharmacol. exp. Therap. 134, 129 (1961)

(46) Hevendehl, G.,Hennemann, H., Heidland, A.
Auswirkungen der Urämie auf die neuronale Noradrenalinaufnahme und
-freisetzung
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 79, 708 (1973)

(47) Hörtnagel, H., Winkler, H., Lochs, H.
Membrane proteins of chromaffin granules. Dopamin beta-hydroxylase,
a major constituent
Biochem. J. 129, 187 (1972)

(48) Hollinrake, Thomas, P.K.
Electrical and morphological observations on uremic neuropathy
Bull. Am. Electromyography & Electrodiagnosis 14, 25 (1967)

(49) Honet, J.C., Jebsen, R.H., Tenckhoff, H., McDonald, J.R.
Motor nerve conduction velocity in chronic renal insufficiency
Arch. Phys. Med. 47, 647 (1966)

(50) Horányi, B.
Neurological aspects of renal diseases
Acta Med. Acad. sc. hung. 19, 77 (1963)

(51) Horwitz, D., Alexander, R.W., Lovenberg, W., Keiser, H.R.
Human serum dopamine-beta-hydroxylase. Relationship to hypertension and sympathetic activity
Circ. Res. 32, 594 (1973)

(52) Hubbard, J.I.
Mechanism of transmitter release
Progr. Biophys. 21, 33 (1970)

(53) Ito, A., Schanberg, S.M.
Maintenance of tonic vasomotor activity by alpha and beta-adrenergic mechanisms in medullary cardiovascular centers
J. Pharmacol. exp. Ther. 189, 392 (1974)

(54) Iversen, L.L.
Neuronal uptake processes for amines and amino acids
Adv. Biochem. Psychopharmacol. 2, 109 (1970)

(55) Jebsen, R.H., Tenckhoff, H., Honet, J.C.
Natural history of uremic polyneuropathy and effects of dialysis
New England J. Med. 277, 327 (1967)

(56) Jennekens, F.G.I., Dorhout Mees, E.J., vand der Most, van Spijk, D.
Clinical aspects of uraemic polyneuropathy
Nephron 8, 114 (1971)

(57) Johnson, E.W., Olsen, K.J.
Clinical value of motor nerve conduction velocity determination
J.A.M.A. 172, 2030 (1960)

(58) Jonsson, G., Sachs, C.
Subcellar distribution of ^{3}H-noradrenaline in adrenergic nerves of mouse atrium. - Effect of reserpine, monoamine oxidase and tyrosine hydroxylase inhibition
Acta Physiol. Scand. 77, 344 (1969)

(59) Kamp Nielsen, V.
Sensory nerve conduction studies in uraemic patients.
in: Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association 4, 179 (1967)

(60) Kamp Nielsen, V.
Ther peripheral nerve function in chronic renal failure.
V. sensory and motor conduction velocity
Acta med. Scand. 194, 445 (1973)

(61) Kamp Nielsen, V.
The peripheral nerve function in chronic renal failure
VI. The relationship between sensory and motor nerve conduction and kidney function, azotemia, age, sex, and clinical neuropathy
Acta med. Scand. 194, 455 (1973)

(62) Kirpekar, S.M., Prat, J.C., Wakade, A.R.
Metabolic and ionic requirements for the intra-axonal transport of noradrenaline in the cat hypogatric nerve
J. Physiol. (Lond.) 228, 173 (1973)

(63) Knowland, D.M., Piatnek, D.A., Olson, R.E.
Myocardial metabolism and cardiac output in acute uraemia
Clin. Res. 9, 141 (1960)

(64) Konotey-Ahulu, F.D.I., Baillod, R., Comty, C.M., Heron, J.R., Shaldon, S., Thomas, P.K.
Effect of periodic dialysis on peripheral neuropathy of end-stage renal failure
Brit. J. Med. 2, 1212 (1965)

(65) Krauss, K.R., Carpenter, D.O., Kopin, I.J.
Acetycholine-induced release of norepinephrine in the presence of tertodotoxin
J. Pharmacol. exp. Ther. 173, 416 (1970)

(66) Krnjević, K.
Synaptic transmission in the brain
Klin. Wschr. 49, 519 (1971)

(67) Lee, F.L.
The relation between norepinephrine content and response to sympathetic nerve stimulation of various organs of cat pretreated with reserpine
J. Pharmac. exp. Ther. 156, 137 (1967)

(68) Lightman, S.L., Iversen, L.L.
The role of uptake in the extraneuronal metabolism of catecholamines in the isolated rat heart
Brit. J. Pharmac. 37, 638 (1969)

(69) Lindholm, T.
Electromyographic examinations of uraemic patients
in: Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association 3, 35 (1966)

(70) Lindholm, T.
The influence of uraemia and electrolyte disturbance on muscle action potentials and motor nerve conduction in man
Acta med. Scand., Suppl. 491, Bottnaryd 1968

(71) Locke, S., Merrill, J.P., Tyler, H.R.
Neurological complications of uremia
Arch. int. Med. 108, 519 (1961)

(72) Marin, O.S.M., Tyler, H.R.
Hereditary interstitial nephritis associated with polyneuropathy
Neurology 11, 999 (1961)

(73) Marsh, W.H., Fingerhut, B., Miller, H.
Automated and manual direct methods for the determination of blood urea
Clinical Chemistry 11, 624 (1965)

(74) Marsiglia, J.C., Cingolani, H.E., Gonzalez, N.C.
Relevance of beta-receptor blockade to the negative inotropic effect induced by metabolic acidosis
Cardiovasc. Res. 7, 336 (1973)

(75) Mayor, D., Banks, P.
Electron microscopical and biochemical studies on transport of noradrenaline-containing granules
Acta Physiol. Scand. 16, (1970)

(76) Melamed, E., Lahav, M.
Direct localisation of beta-adrenoceptor sites in rat cerebellum by a new fluorescent analogue of propranolol
Nature Vol. 261, 420 (1976)

(77) Möhring, K.
Streß bei Scheinoperationen an der Ratte
Clin. Sci. 1974 (submitted for Publication)

(78) Moerman, E.J., de Schaepdryver, A.F.
Changes in releases, reuptake and subcellular distribution of noradrenaline in the spleen of renal hypertensive dogs
Med. Exp. (Basel) 19, 17 (1969)

(79) Molinoff, P.B., Axelrod, J.
Biochemistry of catecholamines
Annu. Rev. Biochem. 40, 465 (1971)

(80) aus der Muehlen, K.
Blutdruckwirkung von Noradrenalin und Orciprenalin bei erhöhten extrazellulären Wasserstoff- und Calciumkonzentrationen
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 203, 164 (1973)

(81) Oknyama, T., Kobayaski, Y.
Determination of diamine oxidase activity by liquidscintillation counting
Arch. Biochem. 95, 242 (1961)

(82) Palai'C, D., Panisset, J.C.
Effect of nerve stimulation and angiotensin on the accumulation of ^{3}H-norepinephrine and the endogenous norepinephrine level in guinea pig vas deferens.
Biochem. Pharmacol. 18, 2693 (1969)

(83) Passon, Ph.G., Peuler, J.D.
A simplified radiometric assay for plasma norepinephrine and epinephrine
Analytical Biochemistry 51, 618 (1973)

(84) Pippig, L.
Changes in cardiac, haemodynamics in chronic renal insufficiency and in malignant hypertension
Verh. dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 33, 143 (1967)

(85) Preswick, G., Jeremy, D.
Subclinical polyneuropathy in renal insufficiency
Lancet 2, 731 (1964)

(86) Prill, A.
Beeinflussung der urämischen Polyneuropathie durch die Dialysebehandlung
Klin. Wschr. 45, 603 (1967)

(87) Prill, A.
Neurologische Komplikationen unter Peritonealdialyse
in: F. Scheler, Peritonealdialyse, Urban & Schwarzenberg, 187 (1967)

(88) Prosser, D., Parsons, V.
The case for a specific uraemic myocardiopathy
Nephron 15, 4 (1975)

(89) Reichenmiller, H.E., Dürr,F.
Nervenleitgeschwindigkeitsbestimmungen bei urämischer Polyneuropathie
in: Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz, 3, Symp., Innsbruck; Hrsg. P.v.Dittrich und F.K.Kopp, C.Bindernagl-Verlag, Friedberg/Hessen, p. 328 (1969)

(90) Rennick, B., Quebbemann, A.
Site of excretion of catechol and catecholamines:
renal metabolism of catechol
Amer. J. Physiol., 218, 1307 (1970)

(91) Riecker, G., Volker, W., Strauer, B.E.
Cardiac and circulartory discorders in renal insufficinency
in: Uremia - An International Conference of Pathogenesis, Diagnosis
and Therapy; Ed. R. Kluthe, G. Berlyne, B. Burton,
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart, p. 72 (1972)

(92) Scheuer, J., Stezoski, S.W.
The effects of uraemic compounds on cardiac function and metabolism
J. molec. cell Cardiol. 5, 287 (1973)

(93) Schmid, G., Bahner, U. Peschkes, E., Przuntek, K., Romen, W.,
Heidland, A.
Effect of acute renal failure of noradrenaline, dopamine, serotonine and
histamin in rat brain; J. Neurol. Transm. (in press)

(94) Severs, W.B., Buckley, J.P., Daniels, A.E., Smookler, H.H., Kinnard, W.J.
Interrelationship between angiotensin II and the sympathetic nervous system
J. Pharmacol Exp. Ther. 153, 530 - 537 (1966)

(95) Skrivastava, R.K., Kulshrestha, V.K., Singh, N., Bhargava, K.P.
Central Cardiovascular effects of intracerebroventricular propranolol
Eur. J. Pharmacol. 21, 222 (1973)

(96) Stämpfli, R.
Der Erregungsvorgang und eine Fortleitung
Klin. Wschr. 49, 777 (1971)

(97) Stern, F.
Über Uraemie
Inauguraldissertation, Würzburg 1867; Druck der C.J. Beckerschen Buchdruckerei, Würzburg 1867

(98) Strömberg, U.
Catecholamine receptor agonists - effects on motor activity and rate of tyrosine hydroxylation in mouse brain
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 292, 167 (1976)

(99) Sweet, C.S., Columbo, J.M., Gaul, S.L.
Inhibitors of the renin-angiotensin system in the malignant hypertensive rat; comparative antihypertensive effects of central vs peripheral administration
Abstract, presented by the symposium on the central actions of angiotensin and related hormones, Januar 1976, Houston/Texas

(100) Tenckhoff, H., Boen, S.T., Jebsen, R.H., Spiegler, H.J.
Polyneuropathy in chronic renal insufficiency
J.A.M.A. 192, 1121 (1965)

(101) Teuwsen, E., Lohmann, R., Rath, K.
Zur Frage der Beeinträchtigung intellektueller Leistungen regelmäßig dialysierter chronisch Nierenkranker
in: Renale Elimination von Pharmaka, 8. Symp. Ges. f. Nephrologie, Aachen, 1971, p. 471

(102) Thoenen, H., Tranzer, J.P.
Chemical sympathectomy by selective destruction of adrenergic nerve endings with 6-hydroxydopamine
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmac. u. exp. Path. 261, 271 (1968)

(103) Thomashefsky, A., Horwitz, S.J., Feingold, M.H.
acute autonomic neuropathy
Neurology (minneap.) 22, 251 (1972)

(104) Trendelenburg, U.
Supersensivity and subsensivity to sympathomimetic amines
Pharmacol. Rev. 15, 225 (1963)

(105) Trendelenburg, U., Gravenstein, J.S.
Effect of reserpine pretreatment on stimulation of the accelerans nerve of the dog
Science 128, 901 (1958)

(106) Tryding,

(107) Tyler, H.R., Gottlieb, A.A.
Peripheral neuropathy in uremia
Proceedings of the 8th International Congress of Neurology, Vienna, Sept. 5., 1965

(108) Udenfriend, S.
Tyrosine hydroxylase
Pharm. Rev. 18, 43 (1966)

(109) Versaci, A.A.,Olson, K.J., McMain, P.B., Nakamoto, J., Kolff, W.J.
Uremic polyneuropathy and motor nerve conduction velocities
Tr. Am. Soc. Art. Int. Organs 10, 328 (1964)

(110) Versteeg, D.H.G.
Central catecholamines and blood pressure regulation
3. Tagung der Wiss. Sektion der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V., Würzburg, November 1979

(111) Wagner, K., Trendelenburg, U.
Effect of 6-hydroxydopamine on oxidative phosphorylation and on monoamine oxidase activity
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Ther. 269, 112, (1971)

(112) Weight, F.F.
Mechanisms of synaptic transmission
Neorosci. Res. 4, 1 (1971)

(113) Werner, U., Wagner, J., Schümann, H.J.
Beeinflussung der Noradrenalinabgabe aus isolierten Kaninchenherzen durch beta-Adrenolytica unter sympathischer Nervenreizung
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Ther. 268, 102 (1971)

(114) Williams, J.R., Harrison, T.R., Grollman, A.
A simple method for determining the systolic blood pressure of the unanesthetized rat
J. Clin. Invest. 18, 373 (1939)

(115) Wullen, F.
Zur Frage der urämischen Polyneuropathie
Med. Klin. 60, 840 (1965)

(116) Wurtman, R.J., Axelrod, J.
A sensitive and specific assay for the estimation of monoamine oxidase
Biochem. Pharmacol. 12, 1439 (1963)

(117) van Zwieten, P.A.
The central action of antihypertensive drugs, mediated via central alpha-receptors
J. Pharm. Pharmac. 25, 89 (1973)

LEBENSLAUF

Am 6. August 1952 wurde ich, Rolf-Joachim Baum, als der dritte Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Leonhard Baum und seiner Ehefrau Anny, geb. Lampus, in Nürnberg geboren.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich die ersten vier Klassen der städtischen Volksschule in Nürnberg, Bielingplatz 2, um dann auf das Realgymnasium Nürnberg, Innerer Laufer Platz 11 (heute Richard-Willstätter-Gymnasium) überzuwechseln. Dort legte ich im Juni 1972 die Reifeprüfung ab.

Von Januar bis April 1973 leistete ich einen Teil meines Grundwehrdienstes bei der Bundeswehr ab und wurde zum 30. April 1973 wegen Zuteilung eines Medizin-Studienplatzes vorzeitig entlassen.

Im Mai 1973 begann ich an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg das Studium der Humanmedizin. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im August 1975, den ersten Teil der ärztlichen Prüfung im August 1976 ab. Der zweite Teil der ärztlichen Prüfung folgte im August 1978 und im Oktober 1979 konnte ich auch den dritten Teil der ärztlichen Prüfung erfolgreich absolvieren. Alle Prüfungen legte ich in Würzburg ab.

Die Approbation als Arzt erhielt ich unter dem 7.11.1979 durch das Bayerische Staatsministerium des Inneren.

Seit dem 1.1.1980 bin ich als wissenschaftlicher Assistent an der Universitäts-Frauenklinik in Würzburg beschäftigt.

Ich bin seit dem 16.6.1978 mit der Kandidatin der Medizin Astrid Sternagel-Haase verheiratet.